

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 104 509**

⑫ Número de solicitud: **9501182**

⑬ Int. Cl.⁶: **C07D 403/04**

A61K 31/505

/(C07D 403/04

C07D 239:42

C07D 241:04)

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **13.06.95**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.97**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.10.97

⑱ Solicitante/s: **Ferrer Internacional, S.A.**
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: **Foguet Ambrós, Rafael;**
Gubert Ribera, Santiago;
Ortiz Hernández, José A.;
Sacristán Muñoz, Aurelio y
Castelló Barenys, Josep María

⑳ Agente: **Civanto Villar, Alicia**

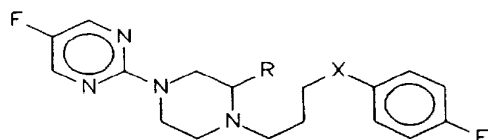
㉑ Título: **Nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina.**

㉒ Resumen:

Nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina.

Nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina de fórmula general

(I):



(I)

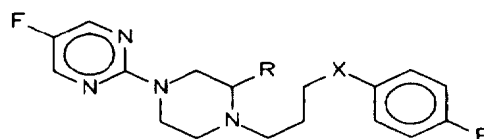
donde R significa metil y X significa carbonilo o hidroximetil, así como sus estereoisómeros y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, útiles en el tratamiento de la psicosis, la esquizofrenia y la ansiedad.

ES 2 104 509 A1

DESCRIPCION

Nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina.

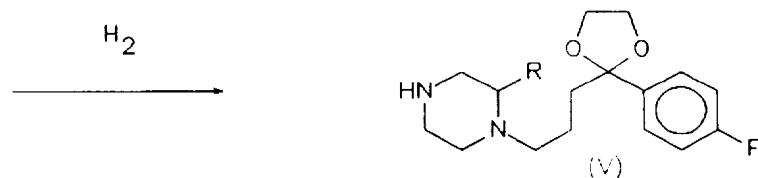
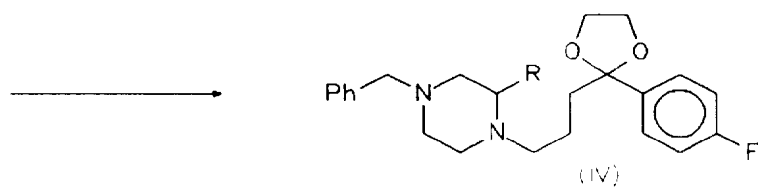
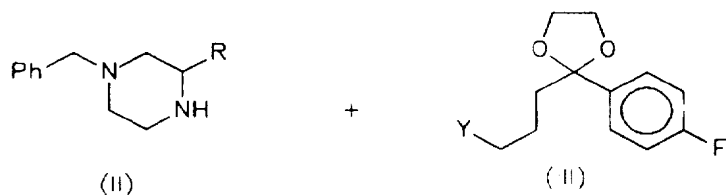
La presente invención se refiere a los nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina de fórmula general (I):

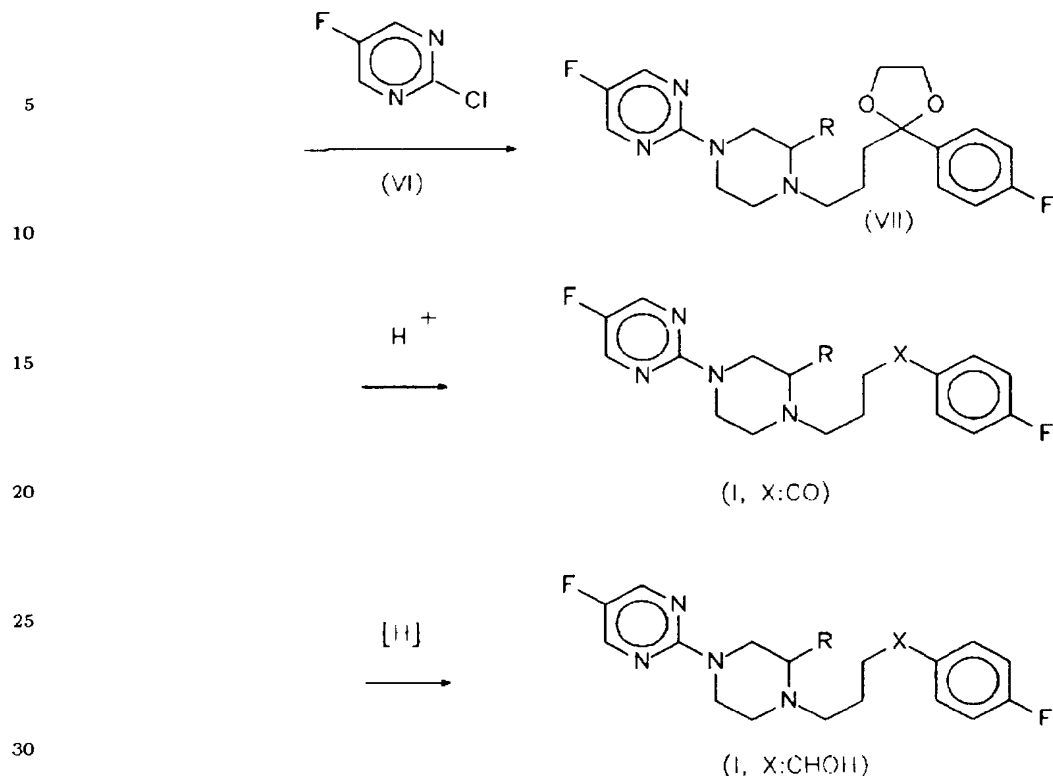


(I)

donde R significa metil y X significa carbonilo o hidroximetil, así como sus estereoisómeros y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos objeto de la presente invención se obtienen según se esquematiza a continuación. En efecto, la reacción de las (RS), (R) o (S) 1-bencil-3-metilpiperazinas de fórmula general (II), donde R significa metil, con los 2-(4-fluorofenil)-2-(3-sustituídropropil)-1,3-dioxolanos de fórmula general (III), donde Y es un grupo alquilante elegido entre átomos de halógeno como cloro, bromo o yodo o entre grupos sulfonilo, como metilsulfonilo, p-toluensulfonilo o similares, conduce a las 4-bencil-1-[3-(2-(4-fluorofenil)





1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazinas de fórmula general (IV), donde R tiene igual significado que en las precedentes estructuras. La reacción transcurre convenientemente en presencia de una base elegida entre carbonatos y carbonatos ácidos de metales alcalinos y en un medio inerte y no polar, resultando muy adecuado acetonitrilo a reflujo. En estos intermedios la piperazina se encuentra protegida por un grupo bencil. La subsiguiente hidrogenación de (IV) conduce a las 1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazinas de fórmula general (V), donde R tiene igual significado que en las precedentes estructuras. La alquilación de (V) con 2-cloro-5-fluoropirimidina (VI), en presencia de una base elegida entre carbonatos y carbonatos ácidos de metales alcalinos y en un medio inerte y no polar, tal como acetonitrilo a reflujo, conduce a las 5-fluoro-2-[4-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil-3-metil-1-piperazinil]pirimidinas (VII) donde R tiene igual significado que en las precedentes estructuras. La reacción cursa convenientemente en presencia de cantidades catalíticas de yoduro potásico. La hidrólisis ácida del grupo cetal en un disolvente elegido entre agua o soluciones acuosas de un alcohol cuyo número de átomos de carbono está comprendido entre 1 y 4, a reflujo, conduce a las 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanonas de fórmula general (I) donde R tiene igual significado que en las precedentes estructuras y X significa un grupo carbonilo (-CO-). A partir de estos compuestos, que en si mismos ya poseen actividad farmacológica, se pueden preparar por reducción, si así se desea, los correspondientes α -(4-fluorofenil)-4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinabutanoles de fórmula general (I) donde R tiene igual significado que en las precedentes estructuras y X significa hidroximetil (-CHOH-). Resultan agentes reductores convenientes para esta reacción los hidruros y borohidruros alcalinos y similares, pudiéndose efectuar la reacción en solución de un alcohol cuyo número de átomos de carbono esté comprendido entre 1 y 4, a reflujo. Las piperazinas de partida de fórmula general (II) pueden obtenerse según procedimientos convencionales de la Química o bien siguiendo la metódica específica publicada por J. S. Kiely y S. R. Priebe ("Org. Prep. Proc. Int.", 1990, 22 (6), 761-4). En cuanto a los dioxolanos de partida de fórmula general (III), también pueden sintetizarse por procedimientos usuales de la Química, si bien pueden adquirirse en el comercio cuando Y significa un átomo de cloro.

La Patente GB 2.155.925 describe la obtención de pirimidinilpiperazinas y sus propiedades psicotropas. El compuesto más relevante de dicha patente se recoge con las siglas BMY-14802.

Los compuestos de fórmula general (I) son diferentes de los de la antedicha patente y no resultan

obvios a pesar de sus semejanzas estructurales. En efecto, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención si bien generalmente presentan una actividad antipsicótica del mismo orden que los compuestos de la Patente GB 2.155.925, sorprendentemente presentan menor capacidad de producir efectos indeseables extrapiramidales. Estas propiedades hacen que los compuestos de la presente invención puedan considerarse sumamente interesantes para el tratamiento de las enfermedades mentales, tales como la psicosis, la esquizofrenia y la ansiedad.

Las pruebas bioquímicas demuestran que los compuestos de la presente invención presentan una intensa acción sobre los receptores involucrados en la acción neuroléptica (D_2 y $5HT_2$) y también ansiolítica ($5HT_{1a}$) (B. A. McMillen et al., "Drug Dev. Res.", 12, 53-62, 1988).

Los ensayos de unión específica a los receptores D_2 , $5HT_2$ y $5HT_{1a}$ se han efectuado como sigue:

Receptores D_2 : Se incubaba una solución 2 nM de Spiperona radiactiva ($[^3H]$ Spiperona), que actúa como ligando específico, con la membrana correspondiente a 20 mg de cuerpo estriado de rata, durante 20 minutos a $35^\circ C$, tamponada a pH 7,4 con Tris.ClH. La unión inespecífica se determina entonces por adición de una concentración micromolar de Spiperona no marcada. El porcentaje de inhibición de la unión específica se obtiene por adición de 11 concentraciones diferentes de los compuestos a ensayar, lo cual permite calcular las CI_{50} (concentraciones inhibitorias 50%). Finalizada la incubación, se filtra a través de un filtro de fibra de vidrio, seguido por un lavado con tampón Tris.ClH tres veces. La radiactividad unida a receptores queda retenida en la membrana y se cuenta por centelleo líquido.

Receptores $5HT_2$: Se incubaba una solución 0,5 nM de Ketanserina radiactiva ($[^3H]$ Ketanserina), que actúa como ligando específico, con la membrana correspondiente a 1 mg de cortex de rata, durante 30 minutos a $35^\circ C$, tamponada a pH 7,4 con Tris.ClH. La unión inespecífica se determina entonces por adición de una concentración 5 micromolar de Mianserina no marcada. El porcentaje de inhibición de la unión específica se obtiene por adición de 11 concentraciones diferentes de los compuestos a ensayar, lo cual permite calcular las CI_{50} (concentraciones inhibitorias 50%). Finalizada la incubación, se filtra a través de un filtro de fibra de vidrio, seguido por un lavado con tampón Tris.ClH tres veces. La radiactividad unida a receptores queda retenida en la membrana y se cuenta por centelleo líquido.

Receptores $5HT_{1a}$: Se incubaba una solución 1 nM de 5-OH-DPAT radiactivo ($[^3H]$ 5-OH-DPAT), que actúa como ligando específico, con la membrana correspondiente a 1 mg de cortex de rata, durante 20 minutos a $35^\circ C$, tamponada a pH 7,4 con Tris.ClH. La unión inespecífica se determina entonces por adición de una concentración 20 micromolar de Buspirona no marcada. El porcentaje de inhibición de la unión específica se obtiene por adición de 11 concentraciones diferentes de los compuestos a ensayar, lo cual permite calcular las CI_{50} (concentraciones inhibitorias 50%). Finalizada la incubación, se filtra a través de un filtro de fibra de vidrio, seguido por un lavado con tampón Tris. ClH tres veces. La radiactividad unida a receptores queda retenida en la membrana y se cuenta por centelleo líquido.

Los resultados de unión específica a los receptores D_2 , $5HT_2$ y $5HT_{1a}$ se ofrecen como CI_{50} (M) en la Tabla 1.

TABLA 1

 CI_{50} (M)

Compuesto	D_2	$5HT_2$	$5HT_{1a}$
Ejemplo 10a	$1,05 \times 10^{-7}$	$1,05 \times 10^{-7}$	$2,66 \times 10^{-7}$
Ejemplo 10b	$4,10 \times 10^{-6}$	$3,74 \times 10^{-7}$	$2,70 \times 10^{-7}$
BMY-14802	$1,59 \times 10^{-5}$	$1,15 \times 10^{-6}$	$4,04 \times 10^{-7}$

Para la evaluación de las propiedades farmacológicas anteriormente indicadas, se ha estudiado la acción antipsicótica de los compuestos en la prueba de la inhibición del climbing inducido por apomorfina (P. Protais et al., "Psychopharmacology", 50, 1-6, 1976). Para ello se han empleado ratones macho de 22-24 g de peso de la raza Swiss. Los animales han permanecido en el estabulario durante 1 semana hasta el inicio del experimento, con comida y bebida "ad libitum", a una temperatura de $20-22^\circ C$ y con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas alternativas. Dos horas antes de iniciarse el ensayo fueron colocados en jaulas individuales sin acceso a la comida.

ES 2 104 509 A1

A tiempo cero se administra el compuesto a ensayar o agar al 0,25 % por vía oral, a los sesenta minutos se administra apomorfina a dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea y a los setenta minutos se empieza a valorar el comportamiento del animal, realizándose posteriormente otras dos valoraciones a intervalos de 10 minutos.

La valoración se hace colocando el animal en la base de una cajita rectangular de 11 cm de alto por 7,5 cm de ancho y 4,5 cm de lado, puesta en posición vertical con unas paredes de metacrilato transparente, excepto una de las superficies laterales (de 7,5 cm de ancho), que es una red metálica cuadrículada de unos 3 mm de lado. Durante dos minutos se valora la posición del animal con el siguiente criterio: 0 puntos si tiene las 4 patas en el suelo, 1 punto si tiene 3, 2 puntos si tiene 2, 3 puntos si tiene solamente 1 y 4 puntos si el animal está completamente agarrado a la reja metálica con las 4 patas. Si mantiene varias posiciones durante los dos minutos de la observación, se anotan los segundos que permanece en cada posición. Finalmente se calcula la puntuación media. Las dosis eficaces del 50 % (DE₅₀) en mg/kg obtenidas en las condiciones experimentales descritas se muestran en la Tabla 2.

Análogamente, se ha determinado la inhibición de la estereotipia en rata Sprague-Dawley. Para ello se induce estereotipia administrando 1,5 mg/kg de apomorfina por vía subcutánea a cada animal. El tratamiento con 50 mg/kg por vía intraperitoneal de cada compuesto inhibe en distinta medida la estereotipia inducida. Estos porcentajes de inhibición de la estereotipia con respecto al control se recogen también en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg) Climbing	% Inh. estereotipia
Ejemplo 5	67	38
Ejemplo 6	>200	36
Ejemplo 10a	87	28
Ejemplo 10b	63	35
BMV-14802	65	85

De los resultados de la Tabla 1, puede concluirse que compuestos de la presente invención presentan una intensa acción sobre los receptores involucrados en la acción neuroléptica (D₂ y 5HT₂) y ansiolítica (5HT_{1a}). Asimismo, en la Tabla 2, se demuestra también que en Farmacología Animal algunos compuestos poseen una actividad del mismo orden que el compuesto de referencia (BMV-14802), pero una capacidad de inducir efectos secundarios extrapiramidales mucho menor. Resulta especialmente interesante el compuesto del Ejemplo 10b, químicamente clorhidrato de la (S)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona, por cuanto este compuesto, además de los resultados ya indicados, no produce convulsiones en ratón cuando se administra por vía oral a 200 mg/kg, en tanto que el compuesto de referencia muestra ya estos efectos adversos a dicha dosis.

Ejemplo 1

1-Bencil-3-metilpiperazina

Se disuelven 183,3 g (1,86 moles) de 2-metilpiperazina en 1 l de etanol y se adicionan 470,4 g (5,6 moles) de carbonato ácido de sodio y 214 ml (1,86 moles) de cloruro de bencilo. Se somete la mezcla a fuerte agitación, se calienta y se mantiene a reflujo durante 20 horas. Una vez atemperada la reacción se filtran las sales inorgánicas y se evaporan a sequedad los filtrados. Se disuelve el residuo obtenido en 1,5 l de HCl 1 M, se extrae dos veces con 750 ml de cloroformo cada vez y se lleva la solución acuosa resultante a pH fuertemente básico (pH > 13,0) mediante hidróxido sódico 6 M; se extrae nuevamente dos veces con 750 ml de cloroformo cada vez y se desecan los extractos orgánicos reunidos con sulfato sódico anhidro. Se filtran y se evaporan a sequedad, obteniéndose 219 g de líquido incoloro, cromatográficamente puro, que se utiliza como tal en la siguiente etapa de síntesis. El rendimiento es del 62 %.

Ejemplo 2

4-bencil-1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina

Se disuelven 190,3 g (1 mol) de 1-bencil-3-metilpiperazina en 1 l de acetonitrilo y se añaden sucesivamente 414,6 g (3 moles) de carbonato potásico y 367,1 g (1,5 moles) de 2-(3-cloropropil)-2-(4-fluorofenil)-

1,3-dioxolano (Janssen). El conjunto se somete a agitación mecánica y se calienta a reflujo durante 72 horas. Seguidamente, y una vez atemperado, se filtra, se lava con acetonitrilo y se elimina el disolvente a sequedad. Se obtienen 527,0 g que se purifican por cromatografía sobre silica gel utilizando como eluyente cloroformo:metanol desde 97:3 hasta 90:10. Se reúnen las fracciones que contienen el producto y se evaporan a sequedad, recuperándose 231 g que se usan como tales en la siguiente etapa de síntesis. El rendimiento es del 58%.

Ejemplo 3

1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina

Se disuelven 73,3 g (0,18 moles) de 4-bencil-1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina en 1 l de etanol absoluto. A continuación se añaden 6 g de paladio sobre carbón al 10% y se introduce hidrógeno a temperatura ambiente con ayuda de un globo de 3 l. Se deja toda la noche en agitación. Se da por finalizada la reacción cuando el sistema no absorbe más hidrógeno y se comprueba por cromatografía de capa fina (acetato de etilo:ácido acético:agua 6:2:2) la existencia de una única mancha de R_f distinto al del producto de partida. Se filtra la suspensión obtenida y se evapora a sequedad. Se destila en vacío el aceite obtenido (presión: 0,007 mm Hg; temperatura: 154-160°C), recogiendo 53,1 g. El rendimiento es del 93,6%.

Ejemplo 4

5-fluoro-2-[4-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-3-metil-1-piperazinil]pirimidina

Se disuelven 6,9 g (0,022 moles) de 1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina en 200 ml de acetonitrilo. Seguidamente se adicionan 11,06 g (0,08 moles) de carbonato potásico, 2,90 g (0,022 moles) de 2-cloro-5-fluoropirimidina y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Se refluje durante 24 h. Se filtran las sales inorgánicas, se lava con acetonitrilo y se evapora la fase líquida hasta eliminar todo el disolvente. Se obtienen 7,0 g de producto, que se utiliza como tal en la siguiente etapa de síntesis. El rendimiento es del 77,4%.

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona

Se disuelven 8,08 g (0,02 moles) de 5-fluoro-2-[4-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-3-metil-1-piperazinil]pirimidina en 50 ml de etanol absoluto. Se añaden 15 ml de HCl 3 M y se somete el conjunto a reflujo durante 1 h. Se evapora el disolvente y se cristaliza la resina que queda con isopropanol. Se obtienen 5,4 g de producto de p.f.: 118-123°C. El rendimiento es del 68,1%.

Ejemplo 6

Clorhidrato de α -(4-fluorofenil)-4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinabutanol

Se suspenden 4,8 g (0,012 moles) de clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona en 250 ml de etanol absoluto. Seguidamente se adicionan lentamente 1,50 g (0,04 moles) de borohidruro sódico en forma sólida. Se deja el conjunto a temperatura ambiente y con fuerte agitación durante 18 h. Una vez terminada la reacción, se adicionan 20 ml de solución de cloruro de hidrógeno en éter. Se deja 2 h en agitación y a continuación a reflujo durante 20 min. Se evapora el disolvente a sequedad y el sólido que se obtiene, disuelto en 50 ml de agua, se trata con 50 ml de hidróxido sódico 2 M hasta pH 12,0 y se extrae tres veces con 75 ml de cloruro de metileno cada vez. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se trata con solución de cloruro de hidrógeno en éter y se evapora a sequedad el disolvente. Se cristaliza el sólido crudo en isopropanol, obteniéndose 2,5 g de producto de p.f. 201-204°C (d). El rendimiento es del 51,9%.

Ejemplo 7

Esteroisómeros de la 4-bencil-1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina

a) Estereoisómero (R)

Se disuelven 28,54 g (0,15 moles) de (R)-1-bencil-3-metilpiperazina en 200 ml de acetonitrilo. Se

añaden sucesivamente y lentamente 62,19 g (0,45 moles) de carbonato potásico y 55,06 g (0,225 moles) de 2-(3-cloropropil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano (Janssen). Se somete la mezcla a agitación mecánica y se calienta a reflujo durante 72 h. A continuación se atempera, se filtra, se lava con acetonitrilo y se elimina el disolvente a sequedad. Se obtienen 80 g que se purifican por cromatografía sobre sílica
 5 gel utilizando como eluyente cloroformo:metanol desde 97:3 hasta 90:10. Se reúnen las fracciones que contienen el producto y se evapora a sequedad el disolvente, obteniéndose 36,0 g de producto de $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (2% en cloroformo). El rendimiento es del 60,3%.

b) *Estereoisómero (S)*

10 Análogamente al apartado a) y partiendo de igual cantidad del correspondiente estereoisómero (S) del producto de partida, se obtienen 44,3 g de estereoisómero (S) con $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (2% en cloroformo). El rendimiento es del 71%.

15 Ejemplo 8

Estereoisómeros de la 1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina

a) *Estereoisómero (R)*

20 Se introduce una solución de 25,9 g (0,065 moles) de (R)-4-bencil-1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina en 250 ml de etanol absoluto en un balón de 1 l en el que previamente se han introducido 2 g de paladio sobre carbón al 10%. Se introduce hidrógeno a temperatura ambiente mediante un globo de 3 l. Se deja una noche en agitación. Se da por terminada la reacción cuando el sistema ya no absorbe más hidrógeno y se comprueba por cromatografía de capa fina (acetato de etilo:ácido
 25 acético:agua 6:2:2) la existencia de una única mancha de R_f inferior al del producto de partida. Se filtra la suspensión obtenida y se evapora a sequedad. El aceite obtenido se utiliza como tal en el siguiente paso de síntesis. Se obtienen 17,9 g de producto de $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$ (2% en cloroformo). El rendimiento es del 89,3%.

30 b) *Estereoisómero (S)*

Análogamente al apartado a) y partiendo de igual cantidad del correspondiente estereoisómero (S) del producto de partida, se obtienen 18,5 g de estereoisómero (S) con $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ (2% en cloroformo). El
 35 rendimiento es del 92,6%.

Ejemplo 9

Estereoisómeros de la 5-fluoro-2-[4-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-3-metil-1-piperazinil]pirimidina

a) *Estereoisómero (R)*

45 Se disuelven 6,16 g (0,02 moles) de (R)-1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil]-2-metilpiperazina en 150 ml de acetonitrilo. A continuación se añaden 11,06 g (0,08 moles) de carbonato potásico y 2,65 g (0,020 moles) de 2-cloro-5-fluoropirimidina y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Se somete a reflujo el conjunto durante 24 horas. Se filtran las sales inorgánicas, se lava con acetonitrilo y se evapora a sequedad la fase líquida. Se obtienen 7,84 g de crudo cromatográficamente puro (cloroformo:metanol 9:1) que se utiliza como tal en el siguiente paso de síntesis. P.f. 90-92,5°C y $[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ (2% en
 50 cloroformo). El rendimiento es del 89,0%.

b) *Estereoisómero (S)*

55 Análogamente al apartado a) y partiendo de igual cantidad del correspondiente estereoisómero (S) del producto de partida, se obtienen 8,61 g de estereoisómero (S) que se utilizan como tal en el siguiente paso de síntesis. P.f.: 90-92,8°C y $[\alpha]_D^{20} = +18,5^\circ$ (2% en cloroformo). El rendimiento es del 97,7%.

Ejemplo 10

60 *Estereoisómeros del clorhidrato de la 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona*

ES 2 104 509 A1

a) *Estereoisómero (R)*

Se disuelven 8,08 g (0,02 moles) de (R)-5-fluoro-2-[4-[3-[2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]propil-3-metil-1-piperazinil]pirimidina en 50 ml de etanol absoluto. Seguidamente se añaden 15 ml de HCl 3 M y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se evapora el disolvente y se cristaliza la resina obtenida en 50 ml de isopropanol. Se obtienen 5,5 g de producto de p.f.: 157-161°C y $[\alpha]_D^{20} = +2,62^\circ$ (0,86 % en agua). El rendimiento es del 69,4 %.

b) *Estereoisómero (S)*

Análogamente al apartado a) y partiendo de igual cantidad del correspondiente estereoisómero (S) del producto de partida, se obtienen 5,3 g de estereoisómero (S) de p.f.: 158-161°C y $[\alpha]_D^{20} = 2,64^\circ$ (0,76 % en agua). El rendimiento es del 66,8 %.

15 Ejemplo 11

Composición inyectable de 100 mg

Fórmula por ampolla:

20	Clorhidrato de la (S)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona	100,0 mg
	<i>p</i> -hidroxibenzoato de metilo	1,0 mg
25	<i>p</i> -hidroxibenzoato de propilo	0,1 mg
	Agua bidestilada c.s.h	2,0 ml

Ejemplo 12

30 *Solución oral al 20 %*

	Clorhidrato de la (S)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona	20 g
35	<i>p</i> -hidroxibenzoato de metilo	135 mg
	<i>p</i> -hidroxibenzoato de propilo	15 mg
	Sorbitol 70 %	20 g
	Sacarina sódica	50 mg
40	Aroma de naranja	0,25 ml
	Agua destilada c.s.h	100 ml

Ejemplo 13

45 *Comprimidos de 200 mg*

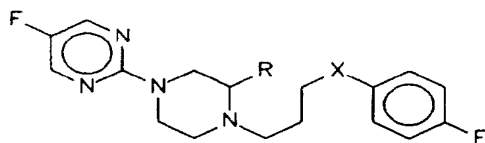
Fórmula por comprimido:

50	Clorhidrato de la (S)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-metil-1-piperazinil]-1-butanona	200,0 mg
	Almidón de maíz	110,0 mg
	Talco	15,0 mg
55	Aceite de ricino hidrogenado	5,0 mg
	Lactosa c.s.h.	500,0 mg

60

REIVINDICACIONES

1. Nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina de fórmula general (I):



(I)

donde R significa metil y X significa carbonilo o hidroximetil, así como sus estereoisómeros y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Nuevos compuestos derivados de 2-[3,4-disustituído-1-piperazinil]-5-fluoropirimidina, así como sus estereoisómeros y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1ª **caracterizado** en que se utilizan en el tratamiento de la psicosis, la esquizofrenia y la ansiedad.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 104 509

⑫ N.º solicitud: 9501182

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 13.06.95

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.º: C07D 403/04, A61K 31/505 // (C07D 403/04, 239:42, 241:04)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES-8607254-A (BRISTOL-MYERS CO.) 16.05.1986 * Todo el documento *	1,2
Y	US-2979508-A (PAUL JANSSEN) 11.04.1961 * Todo el documento *	1,2
Y	US-2985657-A (PAUL JANSSEN) 23.05.1961 * Todo el documento *	1,2
Y	FR-2073326-A (SUMITOMO) 01.10.1971 * Reivindicaciones *	1,2
A	EP-400661-A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 05.12.1990	1,2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
07.08.97

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1